Beitrag

zur

Anwendung des Cocain

in der inneren Medicin.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

der

medicinischen Fakultät zu Erlangen

vorgelegt von

Robert Gohde,
cand. med.
aus Rotenburg in Hannover.

Erlangen, 1885.
Druck der Universitäts-Buchdruckerei von E. Th. Jacob.

Beitrag

zur

Anwendung des Cocain

in der inneren Medicin.

Inaugural-Dissertation

zur

ACAD.
LUGD.BAT
BIBL

Erlangung der Doctorwürde

der

medicinischen Fakultät zu Erlangen

vorgelegt von

Robert Gohde,
cand. med.
aus Rotenburg in Hannover.

Erlangen, 1885.

Druck der Universitäts-Buchdruckerei von E. Th. Jacob.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Fakultät.

Referent: Herr Prof. Dr. W. O. Leube.

Wohl selten wurde ein wichtiges Arzneimittel so lange Zeit ebenso wenig berücksichtigt, und hat eine hervorragende Medizinal-Pflanze so sehr um ihre Anerkennung ringen müssen, wie die Coca und ihre Präparate.

Mehr als zwanzig Jahre waren verflossen, seit Niemann, der Entdecker des Cocains, mitgeteilt hatte, dass dasselbe, auf die Zunge gebracht, diese sensibel und sensitiv unempfindlich mache, seit Schroff über die „wunderbare Wirkung" der Cocablätter und ihres Alkaloids Untersuchungen anstellte, ja, selbst v. Anrep's Experimente waren nahezu vergessen und die Mitteilungen der französischen Aerzte Coupard und Gouguenheim über Anästhesierung des Larynx und Pharynx durch ein Coca-Extrakt unbeachtet geblieben — als endlich die Wiener Schule der Coca den ihr gebührenden Platz in der Praxis anwies, zu dem sowohl die Genannten, wie auch Fauvel, Gazeau, Espinosa und Hughues Bennet den Weg gebahnt hatten.

Sofort folgte von allen Seiten die Anerkennung des Cocains auf den Gebieten, die Koller und Jelinek ihm angewiesen hatten; überall wurde dasselbe in die Augen-, Ohren-, Larynx- und Pharynx-Praxis als Anästhetikum und auch als Analgetikum eingeführt; auch die Gynäkologie bediente sich des Cocains mit Erfolg, und die Chirurgie zog bei einigen kleineren Operationen Nutzen von demselben.

Nur die medizinische Klinik schien nicht ein gleiches Bedürfnis nach einem lokalen Anästhetikum zu haben, wie es die Coca in ihrem wichtigen Alkaloid darbietet, wahrscheinlich, weil die Mehrzahl der ihre Hülfe in Anspruch nehmenden Fälle eine intensivere, länger andauernde Hülfe erfordert, die den ganzen Organismus, oder bedeutende, lebenswichtige Organe betrifft.

Doch hoffe ich, dass auch dem Cocain unter den wichtigeren therapeutischen, und vielleicht auch den diagnostischen Hülfsmitteln der inneren Medizin in der Zukunft ein Platz eingeräumt werden wird.

Bisher ist schon Verschiedenes über die mögliche oder versuchte Anwendung des Cocains in der inneren Medizin mitgeteilt worden; doch ist über rationelle Versuche noch nichts bekannt geworden, und es ist nur über wenige günstige Ergebnisse berichtet.

Nur von den früheren Autoren, Schroff und v. Anrep liegen einige, jedoch nicht bestimmte oder bestätigte Erfolge vor, welche für die innere Medizin zu verwerten wären; diese betreffen jedoch nur die Wirkung auf den Gesammtorganismus, speziell das Centralnervensystem.

Jedenfalls aber dürfte es interessant und vielleicht positiv nützlich sein, die bisherigen Forschungen über die Verwertung des Cocain auf Gebieten der inneren Medizin zu sammeln, und eigene Versuche über die Verwendung desselben auf diesem Gebiete anzustellen.

Ich unterziehe mich dieser Arbeit um so lieber, als ich von meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Leube die Anleitung, sowie die Anweisung zu derselben erhielt.

Schon von vornherein ist man versucht, anzunehmen, dass das Cocain, dessen anästhesierende Wirkung bis jetzt für die Cornea, die Conjunctiva und andere mit Schleimhautepithel bekleidete Membranen, und für das Unterhautzellgewebe festgestellt ist, auf das periphere Nervenendsystem wirkt, während es bei innerlicher Aufnahme durch den Verdauungstractus nach den bisherigen Forschungen fast nur das Centralnervensystem angreift, dieses aber bei Warmblütern in verhältnismässig geringem Grade und in einer Weise, bei deren therapeutischer Anwendung keine Vorteile in Aussicht stehen.

Diese Thatsache lässt die Folgerung zu, dass das Cocain überall da anästhesierend wirken wird, wo es in grösserer Ausdehnung auf die peripheren Endnerven einwirken kann. Nun ist aber diese Applikation auf sensible Nervenendorgane

und die Prüfung ihrer Wirkung nirgend so leicht anzustellen, wie an den ganz oder nahezu zu Tage liegenden Häuten des Auges, Ohres und des Einganges in die Luftwege und den Verdauungstractus, vielleicht auch noch Genitalschleimhaut, während bei Applikation des Mittels bei internen Krankheiten der Vorteil der direkten Beobachtung der mit demselben in Berührung kommenden Teile fortfällt.

Bevor ich über meine eigenen Versuche und deren Folgerungen spreche, möge es mir gestattet sein, zum besseren Verständnis dieser und zur Aufklärung darüber, welche Grundlagen ich für meine Arbeiten benutzt habe, eine kurze Uebersicht über die Resultate bisheriger Anwendung des Cocain und eine Beleuchtung seiner physiologischen Wirkung, soweit sie aus den bisherigen auf das periphere Nervensystem sich beziehenden Versuchen hervorgeht, vorangehen zu lassen.

Von der Verwendung des Cocain in der Augenheilkunde an dieser Stelle des Längeren zu sprechen, würde unnötig sein und auch nicht in den Rahmen dieser Arbeit passen, da wir es in derselben ja mit Organen zu thun haben, die für erfolgreiche Anwendung eines lokalen Anästhetikum wie geschaffen sind. Es ergiebt sich ja schon aus den anästhesierenden Eigenschaften des Cocain mit voller Klarheit, wie und wo dasselbe in der Augenheilkunde wirken muss.

Für die innere Medizin würde aber eine längere Darlegung über die Wirksamkeit des Cocains in der Augenpraxis schon deshalb keinen Wert haben, weil alles, was anzuführen wäre, sich, vielleicht etwas modifiziert, anderswo wiederholen würde. Dass, abgesehen von kleineren Operationen, Iridektomien, Enucleationen, selbst Bulbus-Exstirpationen durch den Gebrauch von Cocain-Lösungen schmerzlos ausgeführt werden können, ist ja ferner allgemein bekannt und die Litteratur ist reich an diesbezüglichen Mitteilungen.

Ferner kann uns die mydriatische Wirkung des Cocains nur insofern interessieren, als wir, wie wir unten sehen werden, auch bei unserer Anwendung desselben eine Dilatation der Pupille zur Beobachtung bekommen, und aus der Dauer

derselben Schlüsse auf die Dauer der Cocainwirkung im Allgemeinen ziehen können. Wir können ja nirgends eine Nervenerregbarkeit in sensibler Beziehung, besonders die Reflexerregbarkeit so leicht und sicher diagnostizieren und den Grad derselben bestimmen, wie an der Pupille.

Auch liegt ja die Augenheilkunde der inneren Medizin zu fern, und es dürfte deshalb genügen, dieselbe kurz berührt zu haben.

Desgleichen die Anwendung von Cocain in der Ohrentherapie. Man hat ja Exstirpationen von Polypen des äusseren Gehörganges, des Trommelfells, Incisionen in das Trommelfell, Entfernung von Granulationen aus der Paukenhöhle, Katheterisationen der Tuben unter Cocainisierung ausgeführt und auch Otalgieen, subjektive Ohrgeräusche teils vorübergehend geheilt, teils gelindert. Doch liegt auch dieses Gebiet der inneren Medizin zu fern und die Art der Verwendung des Cocains bietet uns zu wenig Interesse und Fingerzeige für unsere Versuche, als dass wir näher auf dasselbe eingehen würden.

Anders verhält es sich mit den Erfolgen in der Laryngologie und der Therapie von Pharynx und Nase. Diese, eigentlich Gebiete der inneren Medizin, allerdings schon sowohl in medizinischer wie chirurgischer Beziehung der Spezialität anheimgefallen, sind mit ihrer Reaktion auf Cocain für uns um so wichtiger, als sie ja die Ostien der Organe sind, mit denen wir uns speziell beschäftigen wollen.

Ueber die Vorteile der Cocainbehandlung bei Krankheiten der Nase, sowohl des olfaktorischen wie respiratorischen Teiles derselben, und des Nasen-Rachenraumes teilt zuerst F. H. Bosworth mit, dass eine 2% Lösung einige Minuten nach der Einpinselung die Schleimhaut unempfindlich und die venösen Sinus blutleer mache, also neben der therapeutischen auch eine hoch anzuschlagende diagnostische Wirkung habe, da durch die Blutleere bei Schwellung der Muscheln der Grad der Hypertrophie in den Schwellkörpern genau abgeschätzt werden könne. Ferner bleibe die Kongestion, resp. Blutung nach Kauterisationen und Polypenexstirpationen ganz fort oder sei doch sehr vermindert. Beim

Katarrh fehle das Gefühl von Verstopftsein der Nase nach dem Cocaingebrauch.

P. Heymann, W. S. Paget, Const. Paul, J. Schnitzler, Stoerk, Schmiegelow, v. Stein, Zaufal, Cresswell u. A. bestätigen im Grossen und Ganzen die Mitteilung Bosworth's.

Sie alle haben das Cocain zu Operationen, Kauterisationen etc. an den Nasenmuscheln, und der Schleimhaut überhaupt, oder als Heilmittel gegen Schnupfen, Coryza tuberkulosa, Heufieber mit Erfolg gebraucht. Doch bedienten sie sich gewöhnlich 4 und 5% Lösungen, um des Erfolges sicher zu sein.

Nach Beobachtungen von C. Seiler, W. Chapm. Jarvis, Morell Mackenzie und einigen anderen, welche ebenfalls die obige Mitteilung im Uebrigen bestätigen, soll die ischämisierende Wirkung auf die Nasenschleimhaut nicht konstant auftreten, eine Erfahrung, welche auch an anderen Schleimhäuten verschiedentlich gemacht wurde. Dagegen teilt Prosser James mit, dass er sowohl an Schleimhäuten, wie auch im Gewebe selbst, bei Operationen, bei welchen er die kontinuirliche Cocainisierung durch den Cocain-Spray anwandte, gewöhnlich eine bedeutende Ischämie (pallor) beobachtet hat, „sometimes quite extreme, and in the same way it often causes the immediate (aber bald vorübergehende) disappearance of hyperaemia."

Nach P. Heymann sieht im Anfang die betr. Schleimhautstelle um ein Geringes blässer und blutleerer aus, als die Umgebung, sehr bald aber erlangt sie ihre vorherige Färbung wieder, und ist mit dem Auge kein Unterschied zu bemerken, eine Beobachtung, die auch ich nach meinen Versuchen bestätigen kann.

Sehr bedeutende Vorteile bietet die Anwendung des Cocain im Larynx und Pharynx, während die Mundhöhle weniger Gelegenheit zu derselben bietet. Schon Jelinek konstatierte ja die anästhesierende Wirkung in diesen Gebieten in ihrer ganzen Ausdehnung, und alle die zahlreichen Beobachter nach ihm bestätigen lediglich seine Erfahrungen.

Die cocainisierte Schleimhaut dieser Organe reagiert

auf keinen Reiz mehr, weder auf thermische, noch elektrische Einflüsse, die Sensibilität und die Reflexerregbarkeit, sowie der Geschmack ist völlig erloschen.

Man benutzt je nach dem gewünschten Grade von Anästhesie resp. Analgesie und der erforderlichen Dauer derselben 5 bis 10 bis 20% Lösungen.

Im Allgemeinen tritt die Unempfindlichkeit 3 bis 5 Minuten nach der Cocainisierung ein, dauert ca. 10 Minuten und in geringerer Intensität noch etwa 20 bis 30 Minuten lang an, so dass eine Gesammtdauer der Anästhesie von etwa $^1/_2$ Stunde resultiert.

Durch Wiederholung der Cocainisierung in Zeiträumen von je etwa 5 Minuten kann man die Dauer bis auf Stunden ausdehnen, und (es) sind schon Operationen von 1 Stunde Dauer unter vollkommener Cocain-Anästhesie durchgeführt worden.

Es ist klar, dass in einem Gebiet, wie die Larynx- und Pharynx-Gegend, die Anwendung eines lokalen Anästhetikum von solcher Promptheit der Wirkung auf diese spezielle Gegend, sich dem Arzt wie dem Patienten sehr empfiehlt, dass dieselbe besonders nützlich ist, zur Diagnostik — zur Laryngoskopie und Rhinoskopie, zur Ermöglichung, resp. Erleichterung der Einführung von Schlund- und Magensonden, sei es zu diagnostischen oder therapeutischen Zwecken — und zu Operationen, welche ja in dieser Gegend so oft vorgenommen werden müssen, aber wegen der Sensibilität und Reflexerregbarkeit der Gegend und der Unmöglichkeit der Chloroformnarkose erschwert wurden. So wird denn auch schon ein sehr erheblicher Gebrauch vom Cocain in der Therapie von Larynx und Pharynx und den benachbarten Gebieten gemacht.

Dies die mehr chiurgische Seite der Anwendung des Cocains auf diese Schleimhäute; wenden wir uns zur medizinischen, zur direkt therapeutischen, der analgesierenden Wirkung desselben.

Da sind es vor allem die Beschwerden, die von Geschwüren im Larynx und von Laryngitis herrühren, namentlich die Schlingbeschwerden der Phthisiker, welche vielfach

durch Betupfen der Geschwürsfläche, oder auch der ganzen Aryknorpel und der Epiglottis gehoben, oder bei Anwendung schwacher Lösungen bedeutend gelindert wurden.

Ferner wurden die Beschwerden von Angina (tonsillaris), Perichondritiden, Katarrhen, Affektionen (Oedem) der Epiglottis, Reizhusten, reflektorische Hustenkrämpfe, Crises laryngées der Tabetiker durch Bepinselung der Kehlkopf- oder Rachenschleimhaut oder Inhalation mit Cocainlösungen schnell gehoben, und, wenn die Applikation öfter wiederholt wurde, auch wohl gänzlich beseitigt.

In der Zahnheilkunde, um diese hier anzuschliessen, scheint noch keine sichere Wirkung des Cocain constatiert zu sein. Während nach einigen Mittheilungen (C. H. Shears, P. Horton) sogar schon 2 und 4 % Lösungen genügen, um die Empfindlichkeit, sogar beim Ausziehen von Zähnen, herabzusetzen, wollen andere erst von 20 bis 30 % Lösungen selbst bei freiliegender Pulpa den gehofften Nutzen gehabt haben, eine Thatsache, die, wenn sie bestätigt wird, auch für uns insofern sehr interessant wäre, als sie ein Beweis ist von der individuell verschiedenen Reaktion gleichartiger Gewebe auf Cocain, von der auch in anderen Fällen schon Spuren auftraten, die aber gerade für die innere Therapie sehr wichtig ist.

Endlich hat das Cocain sich auch an den ausführenden Ostien des Körpers, dem Rektum, Anus und dem Urogenitalapparat als lokales Anästhetikum bewährt; auch hier wieder als sicheres Hülfsmittel bei Operationen und als Palliativ- resp. Heilmittel bei schmerzhaften Prozessen oder unliebsamer Reflexerregbarkeit. Gewöhnlich werden in diesen Gegenden 10 bis 20 % Lösungen angewandt; nur für die Urethral- und Blasenschleimhaut wird die 3 bis 5 % Lösung empfohlen. In der Blase konnten nach Injektionen von 2 und 4 % Lösungen und 5 Minuten dauernder Einwirkung derselben Litholapaxien schmerzlos in $^1/_4$ Stunde ausgeführt und die Bruchstücke schnell entfernt werden. Ferner erwies die Cocain-Behandlung der Blase sich als sehr nützlich bei chronischer Cystitis und infolge dessen reizbarer Blase, und bei Tenesmus.

Injektionen in die Harnröhre wurden gemacht, resp. Suppositorien von 4% Cocaingehalt eingelegt zur Ermöglichung von Katheterisationen, von Aetzungen und zur Diagnostik der Beschaffenheit von Strikturen.

Sehr evidente Erfolge werden ferner durch Behandlung von Vaginismus, pruritus vulvae mit Cocain-Bepinselung der betr. Teile, durch Anästhesierung der Vulva, Vagina, Portio behufs Aetzungen, Kauterisationen, Abtragung von Wucherungen, selbst Ausschabung der Uterushöhle mit der Curette erzielt. Am Mastdarm und der Analöffnung wendet man das Cocain zur Linderung schmerzhafter Krämpfe, zumal vor der Defäkation, bei fissura ani, pruritus ani, Hämorrhoiden, Stuhlzwang, Rektumkrebs mit günstigem Erfolge an. Endlich wurden unter Cocain-Anästhesie Operationen an Hämorrhoiden und Fisteln, und zwar sowohl Blasen-Scheiden-, wie Mastdarm-Scheidenfisteln, ausgeführt.

Ueberlegen wir uns nun zunächst, wo die innere Medizin das Cocain eventuell anwenden könnte, so sind es vor allen Dingen wieder die mit Schleimhaut ausgekleideten Organe, deren Ein- und Ausgangsstellen ja schon mit positiv-günstigstem Resultat auf ihre Reaktion auf unser lokales Anästhetikum geprüft wurden, also der Verdauungs- und Respirationstraktus.

Natürlich ist es bedeutend schwieriger, ein Mittel, welches nur lokal wirken soll, auf die im Innern des Körpers befindlichen Schleimhäute zu applicieren, als auf die die Ostien auskleidenden. Auch tritt der Erfolg der Applikation nicht so brillant zu Tage wie an den leicht zugänglichen Ostien, zumal da man diese ja auch nicht nur zur Abstellung von unliebsamen Symptomen von Beschwerden analgesiert, vielmehr in der Mehrzahl der Fälle zur Ausführung von irgend welchen Operationen anästhesiert.

Auch ist ja natürlich die örtliche Anwendung des Cocain auf diese inneren Schleimhäute immerhin beschränkt.

Zweitens würde auch in der inneren Medizin — und hier sind auch schon einige Versuche gemacht — die sub-

kutane Injektion von Cocain-Lösungen anzuwenden sein, und in der Theorie stellen sich die Aussichten für diese Art der Applikation sehr günstig dar. Spritzen wir die Lösung direkt in's Gewebe ein, so muss die Wirkung überall, wo die Injektionsflüssigkeit sich ausbreitet, eine glänzende sein, da so die Einwirkung auf die Nerven als die denkbar direkteste erscheint.

Es handelt sich also nur darum, für möglichste Ausbreitung der Lösung im Gewebe Sorge zu tragen, um ausgedehntere Anästhesien desselben herbeizuführen.

Injicieren wir in das Netz des Unterhautbindegewebes und sorgen durch Massage für möglichste Verteilung der injicierten Lösung in den Spalten des Gewebes, so können wir vollständige Anästhesie desselben und teilweise Unempfindlichkeit der benachbarten Gebilde, also einesteils der äusseren Haut, andernteils der tiefer liegenden Teile bewirken. Ueber die praktische Verwendung später!

I.

Ueber die Verwendung des Cocain bei krankhaften Affektionen der Schleimhäute im Innern des Körpers.

A.

Anwendung im Verdauungstraktus.

Dass im vorderen Ostium des Verdauungskanals, in der Mundhöhle und dem Pharynx, die Bepinselung der Schleimhaut mit Cocain mit günstigen Ergebnissen gegen krankhafte Symptome desselben angewandt wird, haben wir oben gesehen, dafür zeugen viele Mitteilungen hervorragender Autoritäten. Ueber den Gebrauch des Cocain auf Oesophagus und Magen dagegen sind meines Wissens bis jetzt keine Veröffentlichungen erschienen, soweit sich die Wirkung des Cocain nicht auf Stillung hartnäckigen Erbrechens speziell bei Schwangeren bezieht.

Auf Erfolge im Darm werden wir wohl von vornherein wegen der Unmöglichkeit sicherer Applikation verzichten

müssen; auch würde dieser, abgesehen von Typhlitis, wohl keine Indikationen für die Cocainisierung darbieten.

Wenden wir uns zunächst zum Oesophagus, da dieser doch, wenngleich, besonders in klinischer Beziehung, vielfach mit dem Magen zusammenhängend, wegen der Verschiedenartigkeit der Schleimhäute, wie schon von vornherein wahrscheinlich, anders auf unser Anästhetikum reagieren wird, als der Magen. Wie aus der Konzentration der Lösungen, wie sie auf den verschiedenen Schleimhäuten angewandt werden müssen, um vollkommene Unempfindlichkeit zu erzeugen, ersichtlich ist, reagiert die mit reinem Cylinderepithel überzogene Schleimhaut, z. B. die des Auges, der Harnröhre, besser und leichter auf Cocain, als die mit geschichtetem Pflasterepithel bedeckte der Mundhöhle, der Vagina etc.

Hiernach wird man erwarten, dass die Mucosa des Magens auf schwächere Lösungen reagieren wird, als die Oesophagusschleimhaut. Darnach würde die schwächste auf den Oesophagus mit Erfolg anwendbare Lösung die 5procentige sein, wie wir ja bei den anderen mit Pflasterepithel versehenen Mucosen gesehen haben.

Da sich einfaches Verschlucken der Lösung nicht empfiehlt, weil dann ein zu geringer Teil derselben lokal wirken würde, andererseits die Mund- und Rachenhöhle und der ganze Oesophagus berieselt und anästhetisch gemacht, und wegen der dadurch nötigen grossen Dosen Intoxikationsgefahr bestehen würde, so dürfte es sich empfehlen, die Lösung durch eine Sonde einzuführen, ebenso wie wir auch bei der Applikation auf die Magenschleimhaut um die Anästhesierung der aufwärts vom Magen liegenden Reihe des Verdauungstractus zu verhüten, uns einer Sonde werden bedienen müssen.

Auf Anraten des Herrn Professor Leube benutzte ich für den Oesophagus eine harte Magensonde, welche, statt gefenstert, mit 10 kleinsten Löchern versehen ist, so dass, wenn man oben die Flüssigkeit eingiesst, dieselbe ganz allmählich aus den Löchern austritt und so die Oesophagusschleimhaut unterhalb langsam berieselt.

Auf diese Weise kann man 0,5 Lösung genau auf die

Stelle des Oesophagus bringen, welche man zu anästhesieren wünscht.

Bei bestimmten Lokalaffektionen des Oesophagus wäre vielleicht auch die Flüssigkeit mit Hülfe eines Wattebausches zu applicieren, der mit Hülfe des Führerstäbchens durch eine Magensonde einzuführen wäre.

Fragen wir uns nun nach den Indikationen für die Cocainbehandlung des Oesophagus, so sind es in erster Linie natürlich alle Affektionen, welche spontan Schmerzen verursachen oder durch Auftreten derselben infolge von Reizungen das Essen unmöglich machen, resp. erschweren; ferner nervöse Reizzustände, abnorme Reflexerregbarkeit, von der Cardia ausgehende Neuralgien, spastische Stenosen des Oesophagus, kurz, die meisten Fälle, in welchen man bis jetzt Morphin giebt oder Eisstückchen schlucken lässt.

Zur Illustration des Gesagten lasse ich meine an einem Kranken mit Oesophaguscarcinom auf der medizinischen Klinik angestellten Versuche folgen.

Vorausschicken muss ich, dass der Patient leider nicht intelligent genug war, um auf den Grad seiner Schmerzen genau zu achten; auch waren dieselben, ausser beim Schlucken, nicht gerade sehr heftig. Doch zeigten sich bei der Cocainbehandlung bemerkenswerte Veränderungen sowohl in Bezug auf die Schmerzen, die Speisezufuhr, wie auf die übrigen Symptome, welche beim Oesophaguskrebs aufzutreten pflegen.

F. B., ein 45jähriger Steinbrucharbeiter, leidet seit Weihnachten 1884 an Schlingbeschwerden und Magenaffektionen, wie sie bei einem tief sitzenden Oesophaguscarcinom auftreten. Er hat seiner Zeit Druckschmerzen in der Magen- und Cardiagegend, besonders nach der Mahlzeit auch Magenkrämpfe und nicht saures Aufstossen; kein Erbrechen; nur zuweilen Herauswürgen von festen Nahrungsmitteln, welche an einer verengten Stelle des Oesophagus stecken bleiben. Die Stenose befindet sich etwa zwei Querfinger über der Cardia. Sie gestattet das Durchführen einer dünnen Sonde. Beim Aufstossen der Sonde, wie beim Durchgleiten derselben durch die Stenose empfindet Patient heftige Schmerzen, die

in die Wirbelgegend und die Rippenbögen, besonders den linken, irradiieren. Kein Blutstuhl.

Da Pat. keine festen Speisen geniessen kann und auch Flüssigkeiten ihm viele Schmerzen verursachen, ist er sehr abgemagert, seit Ostern um 31 Pfund leichter geworden, in der letzten Woche um 2 Pfund, sodass er jetzt 101 Pfund wiegt.

Am 19. Juni ist P. in's Spital aufgenommen, bisher mit Morphium und Sondierung behufs Offenhalten, resp. Dilatation der Stenose behandelt, da klinische Diagnose Oesophagus-Carcinom lautete.

Seit dem 19. Juni behandelte ich den Pat. mit Cocain; die Sondierungen werden fortgesetzt.

19,VI.

9 Uhr: Temp. 37,0, Puls 76, Resp. 86. Ur. sp. Gew. 1014.

9,10: Pat. nimmt 0,05 Coc. mur. als Pulver.

9,15: Pat. trinkt kaltes Wasser, ohne dass beim Passieren der Stenose Schmerzen auftreten. „Es geht ganz gut nunter."

9,20:			Puls	74,	Resp.	15	Ur. sp. Gew.
9,25:	Temp.	36,7	„	80	„	15	—
9,45:	„	36,7	„	83	„	13	—
10,0:	„	36,6	„	90	„	15	—
10,45:	„	36,6	„	80	„	15	—
12,10:	„	—	„	78	„	15	
3,10:	„	36,8	„	80	„	16	1018
6,0:	„	37	„	80	„	18	—

Da die (Abweichung der) Zahlen z. B. zwischen Temperatur und Puls nicht im Verhältnis mit einander stehen, so ist auf das geringe Sinken der Temperatur und die Beschleunigung des Pulses nichts zu geben, zumal auch bei den späteren Messungen sich keine bestimmte für die Cocainwirkung sprechenden Daten ergeben. Auch bei späterer täglicher Cocainanwendung ergab sich keine Veränderung von Temperatur, Puls oder Respiration. Deshalb werde ich die Resultate der späteren Messungen nicht anführen.

9,30: Pat. muss nach dem Genuss von Zwieback mit Milch des öfteren aufstossen, bekommt aber keinen Krampf.

Auf der Zunge keine Herabsetzung des Tast-Schmerz-Raum-Temperatursinnes.

9,40: Pat. bekommt nach dem Genuss von Zwieback wiederholten Magenkrampf. Er glaubt die continuirlichen Schmerzen in der Cardiagegend seien etwas gelindert (?).

10 bis $3^1/_2$ Uhr: Es tritt nichts Neues auf.

Seit $3^1/_2$ tretend allmählich bedeutendere Schmerzen auf, welche nach 5 Uhr wieder gelinder werden. Um $6^1/_4$ hat Pat. beim Abendessen (Fleischbrühe) wieder den Krampf des Magens. Geschlafen hat Pat. heute nicht, wie er sonst pflegte, wenn er früh und abends Morphium, 1,0 1% Lösung, erhielt.

20, VI. Pat hat die Nacht nur etwa 1 Stunde geschlafen. Schmerzen wie gewöhnlich. Pat. bekommt kein Cocain.

21, VI. Pat hat heftigere Schmerzen, bekommt daher 1,0 1% Morph. subcutan. $^1/_2$ Stunde darauf giebt er an, noch keine Linderung zu verspüren. Erst auf Einreden giebt er zu, dass der Schmerz wohl etwas gelinder sei.

22, VI. Nichts Neues.

4,20: Pat. bekommt durch die oben beschriebene Sonde 1,0 5% Cocainlösung, also 0,05 Coc., die Sonde wird bis zur Stenose eingeführt.

4,35: Pat. vernimmt keine Aenderung in der Schmerzhaftigkeit.

6,0: Pat. bekommt 1 Spritze Morphium.

23, VI. Das Allgemeinbefinden des Pat. ist besser als früher; er hat auch nicht mehr so arge continuirliche Schmerzen.

8,40: 1,0 5% Cocainlösung durch die Sonde.

8,55: Beim Trinken entsteht Aufstossen; „es krampft net grad“. Ueber die Schmerzen sagt Pat.: „es ist net mehr, ist, als wenn's weniger ist“.

9,5 und

9,30: Pat. bekommt bei Trinken und Essen von Zwieback keinen Krampf. Das Befinden ist gut; er will nach Haus schreiben, „dass er hofft, bald geheilt entlassen zu werden“(!) Er geht in den Garten (zuerst, so lange er im Spital ist).

12 Uhr: Die Schmerzen des Pat. sind gering.

5,10: Nur ein wenig Brennen, keine eigentlichen Schmerzen in der Cardiagegend, aber Rückenschmerzen. Am Mittag 1 Stunde Schlaf.

5,15: Pat. erhält wieder 1,0 5% C.-Lösung durch die Sonde.

5,30: Pat. giebt an, kein schmerzhaftes oder brennendes Gefühl mehr zu spüren. „Es ist ganz besser."

6,0: Beim Abendessen wenig Aufstossen. Seine Nahrung besteht aus Fleischbrühen und Milch mit Zwieback.

7,0: Nur bei Druck auf die Magengegend treten Schmerzen auf.

Pat. war Vor- und Nachmittag viel im Garten.

24,VI.

Pat. hat gut geschlafen. Beim Erwachen hat er wieder etwas Schmerzen gehabt, welche beim Trinken von Milch mit 2 Zwieback stärker wurden. Aufstossen und etwas Krampf beim Essen.

9,0: Pat. erhält 1,0 5% Lösung per Sonde.

9,20: Die Schmerzen sollen geringer geworden sein.

9,30: Desgleichen.

12,0: Nichts Neues. Mittagessen ging gut.

1,0: Geringer, brennender, etwas stechender Schmerz.

1,10: Pat. bekommt 1 Spr. 5% Lösung.

3,10: Nichts Neues.

4,10: Wieder 1,0 der 5% Lösung.

5,5: Spontan kein Schmerz; dagegen bei Druck auf die Cardia- nicht auf die Magengegend, bedeutender stechender Schmerz.

6,10: Nichts Neues. Pat. war lange im Garten.

25,VII. Wenig geschlafen. Pat. wiegt noch 99 Pfund.

8,0: Heftige Schmerzen in Cardia- und Magengegend und der Wirbelsäule, nicht in den Rippenbögen.

Pat. bekommt kein Cocain.

Bis 7 Uhr Abends continuierlich Schmerzen. „Es ist nicht zum Besten". Er liegt zu Bett.

8,0: Pat. klagt, er sei heute schlecht behandelt worden,

er möchte wieder von der Medizin haben. Er bekommt 2 Spritzen 1% Morphiumlösung.

26,VI. Schlaf war gut.

Heute Morgen Schmerzen in der Cardiagegend und dem l. Rippenbogen. Beim Trinken Magenkrampf.

8,50: 1 Spritze 5% C.-Lösung durch die Sonde.

10,30: Die Schmerzen sind inzwischen geringer geworden.

11,30: 1 Spritze derselben Lösung durch die Sonde.

12,0: Das Mittagessen (Fleischbrühe und Kalbshirn) gut vertragen ohne jeden Krampf.

Am Nachmittag ist Pat. mehrere Stunden im Garten; hat geringe Schmerzen.

6,0: Beim Abendessen hat Pat. keine Schmerzen. Er geniesst Suppe und Sagobrei. Kein bedeutendes Aufstossen. Kein Krampf. Meint, er wäre heute einmal wieder satt geworden. Allgemeinbefinden gut.

27,VI. Pat. hat gut geschlafen. Heute Morgen beim Frühstück etwas Krampf. Nicht sehr bedeutende Schmerzen in der Carcinom-Gegend.

9,15: 1 Spritze 5% Lösung.

10,30: Befinden gut; Schmerz vorübergehend auftretend.

12,10: Das Mittagessen (gehacktes Fleisch und Suppe) verursachte Magenkrampf.

1,0: 1,0 5% Lösung.

3,0: Etwas brennende Schmerzen.

28,VI. Schlaf gut. Die Schmerzen treten dann und wann auf, besonders nach dem Essen. Das Mittag- und Abendessen, feste Speisen, ging im Uebrigen gut. Pat. ist 4 bis 5 Stunden im Garten. Befinden gut. Pat. bekommt kein Cocain.

29,VI. Schlaf gut. Nichts Neues. Das Mittagessen und Abendessen geht gut. Wieder feste Speisen.

6,30 bekommt Pat. wieder Cocain in obiger Dosis.

30,VI. Wenig geschlafen.

8,10: Geringer continuirlicher Schmerz. Kreuzschmerz. Dagegen viel Aufstossen und darauf brennendes Gefühl im Oesophagus. 1,0 der 5% Lösung. Pat. befindet sich den

ganzen Tag gut; nur nach dem Mittagessen bekommt er Magenkrampf.

1,VII. Schlaf ziemlich gut. Nur in der Magengegend wenig, nicht ausstrahlender Schmerz.

11,5: 1,0 Cocainlösung. Bis 2 Uhr keine Schmerzen. Das Mittag- und Abendessen ohne Krampf oder Schmerzen.

7,10: Nichts Neues.

2,VII. Schlaf gut. Wenig Schmerzen. Mittag- und Abendessen ohne Störung. Pat. hat in der letzten Woche 2 Pfund an Gewicht zugenommen, sodass er heute 101 Pfund wog. Pat. bekommt kein Cocain.

3,VII. Schlaf gut. Wenig Schmerzen. Allgemeinbefinden gut. Da Pat. in den letzten Tagen wenig Schmerzen mehr gehabt hat und beim Essen auch keinen Krampf oder heftigere Schmerzen mehr bekam, will er morgen die Klinik verlassen. Auch heute geht das Mittag- und Abendessen gut. Pat. bekommt kein Cocain.

4,VII. Der Pat., welcher sich auch heute Morgen gut befunden hat, hat die Klinik schon verlassen.

Fragen wir uns nun, was aus dieser Beobachtung über die Cocainwirkung zu folgern ist, und was das Cocain bewirkt hat, so werden wir zu folgenden Sätzen gelangen: Erstens ist es in diagnostischer Beziehung wahrscheinlich, dass das Carcinom in diesem Falle die Oesophaguswandung allein ergriffen hat, da die Schmerzen zeitweilig ganz aufhörten, besonders bei wiederholter Anwendung verhältnismässig schwacher Concentration der Lösung, dass dasselbe aber in der Oesophaguswand von einiger Mächtigkeit sein muss, da die Schmerzen nicht nach einmaliger Bericselung der Schleimhaut aufhören. — Auch die Affection des Magens schien durch die Cocainanwendung gebessert worden zu sein und besonders wirkte das Cocain therapeutisch günstig dadurch, dass unter seiner Anwendung vorübergehend die Zufuhr von Nahrung schmerzlos gemacht wurde.

Schliesslich wird durch andauernde, tägliche Cocainbehandlung der gesammte Zustand des Patienten gebessert, indem die Schmerzen dauernd geringer, die Reizzustände

gemildert werden und die Zufuhr und Verdauung von Speisen erleichtert und verbessert wird. Hierdurch kann frühzeitiger Inanition vorgebeugt, der Kräftezustand des Patienten gehoben oder erhalten und das Allgemeinbefinden gebessert werden.

Die Reaction des Magens auf Cocain sollte, theoretisch betrachtet, eine glänzende sein. Ein Organ, dessen innere Oberfläche so ausgebreitet, durch die zahlreichen Ausführungsgänge der Drüsen so sehr vergrössert ist, dessen Schleimhaut mit Cylinderepithel bedeckt ist, wird, sollte man erwarten, in ähnlicher Weise cocainisiert, d. h. anästhesiert werden können wie z. B. die Conjunctiva und die Nase.

Auch ist in der That die Anästhesierung des Magens eine der zuerst, schon 1870 von Gazeau, beobachteten Wirkungen des Cocain. Schon dieser hat (nach E. Labbée „De la Cocaine — Propriétés anesthesiques — Applications thérapeutiques". Gazette hebdomaire Nr. IV 1885) gefunden, wenn auch nicht die Art der Wirkung erkannt, dass das Cocain als linderndes Mittel bei den schmerzhaften Dyspepsien gute Dienste thue (préconnissait la poudre de ce médicament comme calmante dans les dyspepsies douloureuses).

Wie sich die Reaction der Magenschleimhaut auf Cocain verhält, wovon sie abhängig ist, mag man aus folgenden Versuchen ersehen.

Der erste Fall, bei dem ich die Cocainanwendung bei directen Affectionen des Magens anzuwenden Gelegenheit hatte, war ein Ulcus ventriculi.

V., 30jähriger Conditor, leidet seit 8 Jahren an Symptomen der Dyspepsie. Besonders klagt Pat. jetzt über Druck und Gefühl von Vollsein im Magen, Appetitlosigkeit, zuweilen stechende Schmerzen von vorn nach hinten die Magengegend durchziehend an die Wirbelsäule ausstrahlend. Klinische Diagnose: Ulcus ventr. (recidivierend?). Pat. wird schon seit längerer Zeit in der Klinik behandelt. Priesnitzsche, früher Breiumschläge auf der Magengegend, erste und jetzt zweite Magenkost. Da wegen Caries der Zähne im Munde bedeutende Gährungs- und Fäulnisvorgänge statt-

fanden, wurden dem Pat. am 2,VII. sämmtliche Zähne in der Chloroformnarkose ausgezogen.

3,VII. Die Schmerzen in der Magengegend sind nur noch selten aufgetreten; dagegen ist noch einiges Druckgefühl und bedeutende Appetitlosigkeit vorhanden.

10,40. Das Einführen einer Magensonde ruft starke Reflexe hervor, gelingt erst nach Bepinselung des Zungengrundes und des Gaumensegels mit 5% Cocainlösung.

10,50: Durch die Sonde werden 2,0 2% Lösung eingeführt. Druck und Gefühl des Vollseins hört nach 10 Minuten auf. Das Mittagessen wird mit gutem Appetit eingenommen. Nach demselben stellt sich der frühere Zustand wieder ein.

4,VII. Pat. klagt über stechende Schmerzen im Munde und in der Tonsillengegend, welche nach Bepinselung der betr. Stellen mit Cocain alsbald aufhören. Angeschwollene Lymphdrüsen unter dem rechten Ohr.

Da Pat. angiebt, der Oesophagus schmerze ihm nach der Sondierung, bekommt er 4,0 1% Lösung per os ohne Sonde. Darauf hört der Schmerz im Oesophagus und der Druck im Magen auf nach 10 Minuten. Im Verlaufe des Tages sind keine sicheren Angaben vom Pat. zu bekommen, da er sich matt und angegriffen fühlt.

5,VII. Pat. hat bis auf Magen- und Oesophaguschmerzen dieselben Leiden wie gestern. Stiche im Thorax. Er fühlt sich krank. Bekommt kein Cocain.

6,VII. Pat. wie gestern. Im Magen fühlt er nichts. Hat Frösteln, verkriecht sich unter der Bettdecke. Bekommt 4,0 1% Lösung wie vorgestern. Pat. hat Fiebertemperatur (38,4).

7,VII Pat. hat im Magen keine Schmerzen oder Druck mehr. Allgemeinbefinden wie gestern. Temperatur 37,9 und 38,8. Kein Cocain.

8,VII. Wie gestern. Das Fieber geringer. Die Drüsen schwellen ab.

9,VII. Nichts Neues. Allgemeinbefinden besser.

4,40: Pat. glaubt wieder das alte Druckgefühl im Magen zu verspüren.

10,VII. Das Befinden des Pat. ist wieder gut. Der Appetit ist gut. Seit dem Mittagessen wieder Druck in der Magengegend, welcher von nun an noch einige Tage anhält, um am 13,VII. ganz zu verschwinden.

Versuche mit Cocain werden nicht mehr an dem Pat. gemacht, da seine Angaben zu unsicher und zu ungenau sind.

Schon glaubte ich, angeregt durch die obige theoretische Betrachtung und die Mitteilung Gazeaus, nach diesem meinem wenn auch etwas zweifelhaften Ergebnis, aus dem ich wegen der Unsicherheit keine weiteren Schlüsse zu ziehen wage, auf günstige weitere Resultate hoffen zu dürfen, als mir durch die Freundlichkeit der Herren Prof. Leube und Rosenthal Gelegenheit geboten wurde, an einem Patienten mit einer künstlichen Magenfistel die verschiedensten Cocainlösungen auf ihre Wirksamkeit auf die Magenwandung zu untersuchen.

Herr Professor Rosenthal hatte die Güte, die Cocain-Versuche in eine Reihe von eigenen Studien an dem Magen einzuschalten, und durfte ich bei diesen Versuchen assistieren.

Hier folgen die Resultate:

13,VII.

11 Uhr: In die Fistel wird ein hölzernes, 3 cm weites Speculum eingesetzt, dessen unterer Rand in Berührung steht mit der hinteren Magenwand. In diesem Speculum sind 2 Electroden angebracht, um durch dieselben auf die Schleimhaut electrisch einwirken zu können.

Bei Anwendung sehr starker faradischer Ströme lässt sich nicht die geringste Reaction des Magens wahrnehmen. Pat. „ne sent rien, toujour rien.“

Auf Berührung der Schleimhaut mit einem — kalten — Glasstabe ist er nur an einer circumscripten, scheinbar verletzten, etwas gerötet, injiciert erscheinenden Stelle empfindlich. Bei Berührung derselben zuckt Pat. zusammen. Die übrige Schleimhaut gar nicht empfindlich; nur scheint sie auf Reiz durch Betupfen stärker zu secernieren.

I.

11,13: Es wird durch das Speculum 1 ccm 10 procentiger Cocain-Lösung auf die Schleimhaut gebracht.

11,18: Pat. zuckt auf Berührung auch von vorher nicht empfindlichen Stellen zusammen. Vielleicht Täuschung.

11,22: Kein Effect.

11,25: Da starke Absonderung von Magensaft stattfindet, wird die Flüssigkeit, also auch das Cocain, aus dem Speculum herausgenommen, Nichts Neues.

11,30: } Nichts Neues.
11,45: }

II.

11,47: Es wird wieder 1 ccm 10% Cocain-Lösung in das Speculum eingeführt.

11,52: Nichts Neues.

11,57: Keine Veränderung der Aesthesie zu bemerken. Auch der Temperatursinn ist erhalten. Entfernung der Flüssigkeit, unter die sich wieder Magensaft gemischt hat, aus dem Speculum.

12,0: Immer noch an der einen circumscripten Stelle volle Empfindlichkeit. Von Hyperästhesie ist nichts zu bemerken.

Eine Wunde oder Epithelabstossung lässt sich auch bei Spiegeluntersuchung nicht entdecken.

14,VII.

III.

10,30: Temperatursinn auf der Schleimhaut vorhanden, Sensibilität im Uebrigen grade so partiell beschränkt wie gestern. Electrisch keine Erregbarkeit.

10,43: Da wir vermuten, dass die Wirksamkeit des Cocain durch die Salzsäure des Magensaftes aufgehoben wurde, wird die Schleimhaut mit Natr. bicarbon. alkalisiert.

Dann wird 1 ccm 25% Cocain-Lösung, welche schwach alkalisch reagiert, in das Speculum eingeführt. Starke Secretion. Während der Beobachtung wird die Reaction möglichst neutral erhalten durch wiederholten Zusatz von Natr. bicarb.

10,48: Nichts Neues.
10,53: Desgleichen.
10,58: „

IV.

Die Secretion von Magensaft wird, wenn möglich, durch Alkoholbehandlung der Schleimhaut sistiert: diese erscheint weisslich getrübt.

11,15: Wieder Einführung von 1,0 25% Cocain-Lösung.
11,20: Nichts Neues. Saure Reaction.
11,25: „ „

Fragen wir uns nun, wodurch diese auffallenden negativen Resultate bedingt waren! Versucht hatten wir alles Mögliche, um ein positives Ergebnis erwarten zu können. Um die Säure des Magensaftes zu binden, damit sie nicht schädigend auf das Cocain einwirken könnte, setzten wir ein typisches Alkali zu und erhielten dadurch während der Dauer des Versuches die Flüssigkeit in dem Rohr möglichst neutral. Trotzdem nicht eine Spur von Anästhesie.

Darauf versuchten wir, die Secretion durch Alkohol möglichst zu unterdrücken. Wieder keine Wirkung, selbst nicht bei 25% Cocainlösung.

Ich habe ein wenig von der Flüssigkeit im Speculum auf meine Zunge gebracht, und hier sofort den bitteren Geschmack des Cocains wahrgenommen, auch glaubte ich an der betreffenden Stelle eine Verminderung der Schmerzempfindung bei Nadelstichen zu bemerken. Dass die Versuche an der Magenfistel negativ ausfielen, scheint mir seinen Grund darin zu haben, dass die Absonderung von Magensaft, welche durch den fortgesetzten Reiz der Schleimhaut vermehrt wurde, so bedeutend war, dass das Cocain überhaupt nicht zur Einwirkung auf diese gelangte, zugleich aber auch durch die Säure in seiner anästhesierenden Wirkung geschwächt wurde.

Trotz dieser negativen Resultate, werden an Patienten, welche an nervösen Krankheiten des Magens leiden, wie

nervöser und auch wohl katharrhalischer Dyspepsie, Gastralgien, crises gastriques, Magenkrämpfen und anderen, weitere Versuche gemacht werden müssen. Wenn man bei diesen auch nicht in den Magen hineinsehen oder directe Reize auf denselben anwenden kann, so wird sich doch aus einer Reihe angestellter Versuche ein sicheres Resultat ermitteln lassen. Natürlich müssen diese Versuche stets genügend lange Zeit nach der Mahlzeit ausgeführt werden, damit man die Garantie hat, dass der Magen leer ist, also kein Magensaft abgesondert wird.

Nach Beobachtungen, welche Herr Prof. Dr. Leube in seiner Klinik gemacht hat, ist die Wirkung des Cocains auf die Magenschleimhaut in einzelnen Fällen von Erfolg gegen Magenschmerzen gewesen.

Ich selbst habe leider keine weiteren Versuche an Magenkranken machen können; doch mag ja auch der obige Fall von Carcinom des Oesophagus, bei dem ja secundäre Magenaffectionen vorhanden waren, und bei dem das Cocain ja schliesslich auch in den Magen gelangte, als ein positives, wenn auch zweifelhaftes, Resultat der Mitteilung Gazeaus und dem ulcus ventriculi an die Seite gestellt werden.

Indicationen für erfolgreiche Anwendung des Cocains auf den Magen würden sich viele ergeben.

Zunächst wieder jene schon oben erwähnten rein nervösen Krankheiten, also nervöse Dyspepsie, Gastralgie, Tabes mit gastrischen Crisen; ferner fast alle auf anatomischer Grundlage beruhenden dyspeptischen Erscheinungen.

Vielleicht ist die Cocainanwendung in einigen Fällen im Stande, die Differentialdiagnose zwischen Geschwür und Krebs zu erleichtern, da es auf ersteres schneller und schon in schwächerer Concentration wirken dürfte, als auf den Krebs.

B.

Anwendung des Cocains auf die Respirationsschleimhaut.

Die Anwendung der narkotischen Arzneimittel auf die innere Auskleidung der Organe für den Gasaustausch wird

schon seit lange mit Erfolg benutzt, und werden bekanntlich zu den Inhalationsflüssigkeiten mit Vorliebe narkotische Zusätze gemacht.

Um zu beweisen, dass diese Applicationsweise auch für das Cocain möglich ist, stellte ich einige Versuche an mir selbst an.

Ich habe einen gewöhnlichen Sprayapparat mit Doppelgebläse, dessen Behälter in Form eines Reagenzglases nach Kiesselbach mit einem seitlichen Loch versehen ist, angewandt. Die Oeffnung und das innere Rohr der lang ausgezogenen Spitze ist möglichst fein hergestellt. Mit Hülfe dieses Apparates ist es möglich einen einzigen Tropfen Flüssigkeit zu zerstäuben und sicher zu dirigieren, und jeden Augenblick durch Oeffnen des oben erwähnten seitlichen Loches — während des Sprühens mit dem Finger zu schliessen! — den Spray zu unterbrechen. Die Spitze des Apparates wird möglichst weit in den Rachen des Patienten eingeführt, und während des Einathmens desselbeu bei Verschluss des Ventils gesprüht, im Beginn der Exspiration durch Oeffnen desselben der Spray momentan sistiert.

Wenn man auf diese Weise eine 2 oder 4% Lösung während der Inspiration möglichst in der Nähe der Epiglottis zerstäubt, so wird der Preis des Cocains kein Hindernis für die Application sein, und der Erfolg ist voraussichtlich ein befriedigender.

Meine Versuche ergaben so viel sicher, dass dieser Anwendung des Mittels nichts im Wege steht.

Besondere Vorteile hoffte ich von dieser Application des Cocain für die symptomatische Behandlung der Anfälle des Pertussis und Bronchial-Asthma; doch hatte ich leider keine Gelegenheit, in diesem Semester eigene Versuche darüber anzustellen, da ein reiner Fall von Asthma wie Keuchhusten in letzter Zeit auf der Klinik fehlte.

II.

Anwendung des Cocain auf die Haut und das Unterhautbindegewebe. Subcutane Injection.

Bisher habe ich eine Reihe von Experimenten und therapeutischen Verwendungen des Cocain noch nicht erwähnt, welche schon im vorigen Jahre von verschiedenen Autoren begonnen und seit Beginn des laufenden Jahres vielfach fortgesetzt wurden, die Wirkung des Cocain auf die Haut, und die von der Cutis bedeckten Teile des Körpers betreffend.

Schon Simeon Snell teilt vom 13. Dezember vorigen Jahres mit, dass er von einer 20% Lösung, mit einer Compresse auf die Haut gebracht, nicht den geringsten Erfolg gehabt habe, eine Erfahrung die sich seitdem vielfach wiederholt hat.

Der feste Epidermisüberzug unserer äusseren Haut, besonders das stratum corneum, lässt eben kein Arzneimittel auf das Corium einwirken, also auch nicht das Cocain auf die Nervenendigungen und Tastkörperchen in den Papillen.

Ein Bericht des Lancet (I, 2. Coca and Cocain in skin diseases) teilt mit, dass J. V. Shoemaker schon über 2 Jahre lang ein flüssiges Extract der Cocablätter bei einigen Hautkrankheiten mit Erfolg angewandt habe und zwar bei Herpes, Herpes zoster, Urticaria, acne rosacea, Eczemen und und einer Anzahl von allied affections; er habe sich einer Salbe mit festem Extract bedient.

Desgleichen habe F. G. Fox das cocain. mur. in Butyrum Cacao gegen Lichen planus und Urticaria angewandt. Ferner veröffentlichte Wyndham Cottle im „Brit. med. Journal", 24. Jan., pg. 177, dass er Cocain gegen Hautkrankheiten angewandt habe.

Welcher Art aber der Erfolg gewesen, ob nur anästhesierend, ob heilend, wird nicht mitgeteilt.

Soviel steht fest, ich kann es aus eigenen Versuchen an mir bestätigen, dass an excoriierten Stellen der Haut die Cocainisierung gelingt, eine Wirkung, welche von Weissen-

berg (Gynaek. Centralblatt IX, 10) zur Behandlung der Schrunden der Brustwarzen benützt wurde.

Da hiernach äusserliche Applikation von Cocain auf die unverletzte Haut nicht anästhesierend auf diese und die darunter gelegenen Teile wirkt, steht uns noch die Injektion zu Gebote.

Nach der „Deutschen medizinischen Wochenschrift“ Nr. 50, 1884 wurde eine subkutane Einspritzung „ohne eigentliche hypnotisierende Wirkung“ zuerst von Henschel gemacht.

Blumenthal (Ibid.) hat 0,1 und 0,2 injiciert. Nach 4 bis 5 Minuten traten gesteigerte Reflexe auf, welche 10 Minuten lang andauerten, ohne dass sich eine weitere Nachwirkung eingestellt hätte.

Auch Hepburn, welcher Versuche an sich selbst anstellte, glaubt, an den Grenzen der anästhetischen eine hyperästhetische Zone bemerkt zu haben.

Die übrigen Veröffentlichungen ergeben an den Stellen, an welchen die Flüssigkeit unter der Haut verteilt ist, eine ziemlich deutliche Anästhesie; doch wird die Haut selbst nie ganz unempfindlich, so dass die subkutane Injektion für die Chirurgie nicht bedeutende Vorteile bietet. Es wurden einzelne kleinere Operationen unter Zuhilfenahme von Cocain ausgeführt, wie z. B. einige kleine Recidivknoten von carcinoma mammae (J. Herb. Simpson im Lancet I, 5), Fibrome, polypöse Gewächse exstirpiert, Abscesse geöffnet, Stichelungen ausgeführt. Ich selbst habe auch einmal auf Anraten des Herrn Dr. Sturm, Assistenten der hiesigen inneren Klinik, eine subkutane Injektion in die Oberlippe gemacht, um einem Patienten, dem wegen Sykose derselben die Haare seines sehr dichten, kräftigen Bartes ausgezogen werden mussten, die doch immerhin beträchtlichen Schmerzen zu ersparen. Zuerst injicierte ich nur in die linke Hälfte $^1/_2$ Spritze 5 % Lösung. 7 Minuten darauf extrahierte ich sowohl links wie rechts die Haare, worauf Pat. angab, dass er es links nur gerade spürte, während er rechts Schmerzen habe. Ich injicierte nun auch rechts $^1/_2$ Spritze der Lösung und konnte nun auf beiden Seiten die sämmtlichen Haare

ausziehen, oft 10 mit einem Pincettengriff, ohne dass der Pat. bedeutende Schmerzen davon hatte.

Eine Stunde nach Beginn der Extraktion ein brennendes Gefühl in der Oberlippe, welches schnell vorüberging. Auf die Heilung der Sykose hat das Cocain keinen störenden Einfluss ausgeübt.

Doch ist dieser Fall ja eigentlich auch ein chirurgischer Eingriff, wenn gleich derselbe als Hautkrankheit in der inneren Medizin zur Behandlung kommt.

Diese Anwendung des Cocain ist jedenfalls von keiner grossen Bedeutung. Wenden wir uns zur rein medizinischen Therapie!

In der inneren Medizin können wir die subkutane Injektion überall verwenden, wo wegen zu lindernder oberflächlicher Schmerzen bisher Morphin injiciert wurde, also besonders bei Neurosen, Neuralgieen.

Hier wurde es schon verschiedentlich mit Erfolg gebraucht. Mir sind bekannt geworden eine Arbeit von Th. S. Brito im Brit. med. Journal March 14, pag. 537, ferner Mitteilungen von Const. Paul, welcher 2% Lösungen gegen lokalisierte Neuralgien bei nervösen Frauen mit jedesmaligem günstigen Erfolg subkutan injicierte.

Rationelle Radikalkuren von Neuralgien mit Cocain scheinen noch nicht versucht, resp. veröffentlicht zu sein. Und doch sollte man denken, dass ein Mittel, welches augenscheinlich lähmend auf die Nervenendigungen wirkt, bei andauernder oder wiederholter Einwirkung auch im Stande ist, eine Umstimmung im Nerven hervorzurufen, welche in diesem Falle mit einer Herabsetzung der Empfindlichkeit und des Reizungszustandes desselben gleichbedeutend sein müsste. Wenn man schon vom Morphin und Atropin in subkutaner Injektion, selbst von äusserlichen narkotischen Salben, Einreibungen, von äusserlicher Anwendung von Chloroform, die schmerzstillende Wirkung bei Neuralgien glaubt rühmen zu dürfen, so dürfen wir uns von Cocain-Injektionen auch auf die Dauer Erfolg versprechen. Bewirkt man doch, wenn die Anode eines konstanten Stromes auf die neuralgisch afficierten Nerven angewandt wird, gewöhnlich nicht mehr, als eine

Umstimmung desselben im Sinne der Herabsetzung der Erregbarkeit, in vielen Fällen aber keine dauernde Heilung, während eine etwa tägliche Behandlung des Nerven mit Cocain, welches denselben in seiner Erregbarkeit vollkommen lähmt, von vornherein mehr verspricht!

Ich hatte in hiesiger Klinik Gelegenheit, einen Fall von Neuralgie des zweiten Astes des Quintus bei einem verhältnismässig sehr intelligenten Manne mit Cocain zu behandeln und zu beobachten; ich teile denselben hier mit:

A. R., 74jähriger Armenhauspfründner von Erlangen, lebte früher im Banat und den Theissniederungen, hat dort „Fieber" gehabt. Vor 4 Jahren litt P. an Rheumatismus art. acut. Seitdem leidet er häufig an Herzklopfen. Seit längerer Zeit Beengung, seit 3 Wochen Atemnot und leichte, stechende Schmerzen auf der Brust.

Am 13,VI Aufnahme in die Klinik. Diagnose: Lungenemphysem, linksseitige Pleuritis mit serös-fibrinösem Exsudat; diastolisches Geräusch über allen Herzostien und schwaches systolisches Mitralgeräusch.

Am 18,VI Punktion; infolgedessen das Befinden besser, leichter.

Seit ca. 3 Jahren hat Pat. heftige intermittierende Schmerzen auf der linken Gesichtshälfte, besonders Wange, die sich namentlich beim Essen, auch Trinken, einstellen, seit $^1/_2$ Jahr regelmässig, schon beim Trinken auftreten und sehr heftig und pulsierend sind. Die Paroxysmen entstehen schon beim ersten Schluck, den Pat. trinkt und sowie er etwas kaut, mit unfehlbarer Sicherheit.

Pat. ist so sehr unglücklich über diese Schmerzen, die ihm jede Nahrungsaufnahme zur Qual machen, dass er schon mit Selbstmordgedanken umgegangen ist, und meinte, wenn er eine Schusswaffe oder Cyankali hätte bekommen können, so hätte er sich schon umgebracht, um endlich von diesen stets wiederkehrenden Schmerzen befreit zu sein. Pat. ist sehr intelligent, achtet genau auf den Grad der Schmerzen, auf die Schmerzpunkte, auf Bewegungen, Ausstrahlung, die Art des Auftretens und die Form, die Art der Schmerzen.

Pat. giebt an, dass die Schmerzen, wenn er trinkt oder isst, von der Oberlippe, dem Alveolarfortsatz des Oberkiefers — Zähne hat er auf dieser Seite oben nicht mehr — nach dem foramen infraorbitale, auf die Nase und in die Wange und Temporalgegend sich erstrecken, zuweilen selbst auf die rechte Wange übergehen.

22,VI.

Die Temperatur-, Puls-, Respirationsverhältnisse ergeben bei der folgenden Behandlung weder unmittelbar nach den Injektionen, noch im Allgemeinen irgend bedeutendere Abweichungen, daher werde ich sie hier unberücksichtigt lassen.

9,10: Pat. bekommt 1,0 5% Cocainlösung, also 0,05 Coc. mur. subcutan in den Oberarm injiciert.

9,15; 9,25 und je nach 10 Minuten bis 10,15 werden etwaige Veränderungen konstatiert, aber es ergiebt sich keine, welche für unsere Zwecke in Betracht käme. Nur glaubt Pat. zu bemerken, dass sich rheumatische (?) Schmerzen, welche er seit einiger Zeit im Nacken und Hals verspürte, etwas verändern. Auf der Injektionsstelle ist der Ortssinn verringert; das Lieberkühn'sche Aesthesiometer wird bis auf 12 cm. als eine Spitze gefühlt. Anästhesie der Haut ist nicht vorhanden. Wiederholte Prüfung der Sensibilität der linken Wange und Oberlippe ergiebt:

Temperatursinn: $2^1/_2{}^0$ Unterschied bei ca. 40^0 wird (nicht ganz bestimmt) bemerkt.

Ortssinn: $2^1/_2$ cm. Tasterzirkel, wenn nach einander aufgesetzt.

Schmerzsinn: normal.

Ferner muss ich hier noch anführen, dass die rechte Wange etwas hängt, was besonders beim Lachen, Pfeifen auffällt. Ebenso scheint leichte Parese des rechten Hypoglossus zu bestehen, da die Zunge etwas nach rechts ausgestreckt wird.

4,55. Pat. bekommt 1,0 5% Lösung subkutan in die linke Wange injiciert.

4,58. Pat. kann verschiedene Schluck Wasser trinken, ohne dass er Schmerzen bekommt.

5,0. Schmerz- und Tastsinn der Haut ist erhalten, Temperatursinn bis auf 5° verringert bei 30° und 36°.

5,5. Pat. kaut Brod, bekommt erst das fünfte Mal Schmerzen.

5,10. Schmerz- und Tastsinn der Haut ist ziemlich erloschen. Für letzteren sind die Angaben des Pat. nicht sicher. Einstechen mit einer Stecknadel bis auf $2^1/_2$ mm. wird nicht als Schmerz gespürt. Pat. trinkt $^1/_2$ Glas Wasser, ohne dass die Schmerzen sich einstellen. Er ist ganz glücklich darüber: „So habe ich seit einem halben Jahre nicht trinken können. Hab' ich doch nun die Hoffnung."

Auch verursachte das Abendessen dem Pat. nicht mehr so viel Schmerzen, wie sonst immer.

23,VI. Schlaf war gut.

8 Uhr: Pat. kann noch immer, ohne Schmerz zu verspüren, trinken. Sonst keine Veränderungen.

9,10. Beim Essen von Brod hat Pat. bedeutende Schmerzen; beim Trinken treten diese erst ziemlich spät und nicht so heftig auf.

9,15. Beim fünften Biss tritt der Schmerz auf, wenn Pat. Brod isst. Er trinkt fast ein ganzes Glas Wasser ohne Schmerzen. Schmerzsinn der Haut bedeutend herabgesetzt. Tast-, Ortssinn erhalten.

12,0. Beim Mittagessen hat Pat. weniger Schmerzen als früher; erst beim vierten Kauen.

4,10 Beim Essen tritt der Schmerz sogleich auf.

5,0. Nichts Neues.

7,0. Gleich beim ersten Kauen von Brod bekommt Pat. den Schmerz, nur nicht so heftig.

24,VI. Schlaf gut.

Wie gestern Abend.

Pat. teilt mit, dass, wenn er früher einen neuralgischen Anfall hatte, jedesmal 5 bis 6 grosse Thränentropfen aus dem linken Auge traten und darauf der Schmerz besser wurde (wie oft bei Infraorbital-Neuralgie). Seit $^1/_2$ Jahr geschah das nicht mehr. Jetzt scheint ihm seit gestern Abend das linke Auge feuchter zu sein, besonders an der medianen Lidcommissur.

9,5. Injektion von 1,0 5% Lösung in die Austrittsgegend des Infraorbitalis.

9,25. Beim dritten Kauen Schmerz.

12,9. Pat., der gerade zu Mittag gegessen hat, ist sehr glücklich: „Jetzt wird es besser.“ Der Schmerz ist nicht mehr so kurz und heftig pulsierend, sondern mehr in die Länge gezogen, gemildert. 1/2 Spritze 5% Lösung in die Gegend des foramen infraorb. injiciert.

12,20 und 1,10. Pat. kaut jetzt 20 bis 30 mal auf einer Brodrinde, bis der Schmerz auftritt. Dieser ist nicht mehr so heftig und kurz, wie sonst. Trinken kann P. jetzt nach Belieben, ohne noch Schmerzen zu bekommen. Später bekam er nie mehr Schmerzen beim Trinken, weshalb ich bei den folgenden Tagen nichts mehr hierüber erwähnen werde.

3,10. Schmerzen beim 15ten Kauen.

4,10. 1/2 Spritze 5% Lösung subkutan.

5,10. Eintritt der Schmerzen später beim 20sten bis 25sten Kauen.

6,10. Beim 12ten Kauen Schmerzen.

25,VI. Schlaf war nicht gut.

8,10. Gleich beim ersten Biss Schmerzen, welche milder und andauernder sind, als früher. Sonst keine Veränderung. Der Schmerzsinn der Haut ist ziemlich herabgesetzt, Orts- und Tastsinn erhalten. 1 Spritze 5% Lösung.

9,15. Schmerz beim 12ten Kauen. Pat. hat etwas Kopfschmerzen. Daher heute kein Cocain mehr.

7,0. Der Schmerz tritt beim Essen sofort auf.

26,VI. Schlaf war gut. Kopfschmerzen sind nicht mehr so heftig wie gestern. Wenn Pat. isst, so entsteht der Schmerz in der Gegend des for. infraorb. und strahlt bis zur Mundspalte aus.

8,60. 1 Spritze 5% Lösung subkutan.

10,30. Pat. kaut 40 bis 50 mal, bevor der Schmerz auftritt. Dieser ist nicht heftig, sehr wohl zu ertragen. In der Haut der Wange fühlt Pat. einen brennenden Schmerz, von keiner Bedeutung.

12,0. 1,0. 5% C. Lösung subkutan.

3,0. Pat. hat allgemeine, aber gelinde Schmerzen in

der linken Wange; die neuralgischen Paroxysmen sind seit heute Mittag nicht mehr aufgetreten. Er verspürt Lust, in den Garten zu gehen. Bleibt in demselben mehrere Stunden.

6,0. Pat. kann sein Abendessen ohne Schmerzen einnehmen. Sonst nichts Neues.

27,VI. Schlaf war gut.

Neuralgische Paroxysmen stellen sich auch heute nicht ein. Dagegen hat P. beim Sprechen, Essen, und Berühren der Wange etwas heftiger werdende kontinuierliche Schmerzen in der linken Wange, welche jedoch sehr erträglich sind. Ferner Kopfschmerz. Die linke Pupille, schon seit gestern weiter als die rechte, heute ad maximum erweitert; beide reagieren.

Seitdem bekam Pat. mehrere Tage kein Cocain mehr. Täglich 1 oder 2 Spritzen 1% Morphinlösung. Die Kopfschmerzen bestehen weiter, die Pupillenerweiterung nimmt etwas ab, besteht im Uebrigen auch weiter.

5,VII. Pat. hat beim Essen von Salat starke Schmerzparoxysmen, die aber nicht so stark sind, wie er sie früher schon beim Trinken bekam.

6,VII. Die spontanen Schmerzen in der linken Wange sind heute etwas heftiger; der Kopfschmerz vorüber; Mydriasis noch vorhanden.

11,0. Pat. bekommt subkutan $^1/_2$ Spritze 5% Lösung.

11,20. Pat. bittet, auch unterhalb der vorigen Injektionsstelle etwas einzuspritzen, damit auch dort die Schmerzen aufhören, bekommt auch hier $^1/_4$ Spritze injiciert, worauf die Schmerzen ganz schwinden.

3,15. Pat. wurde heute Mittag punktiert. Sein Befinden ist jetzt sehr gut. Keine Schmerzen.

6,46. Pat. bekommt noch $^1/_2$ Spritze zwischen Oberkiefer und Wangenschleimhaut injiciert.

7,40. Beim Essen bekommt Pat. erst spät geringen Schmerz, der sogleich wieder vorüber ist. Linke Pupille wieder vollständig erweitert. Beide Pupillen reagieren.

7,VII. Pat. befindet sich sehr gut. Etwas, sehr ausgebreiteter Schmerz im Gesicht tritt nach Berührung und

schwachen Reizen ein. Mydriasis links bedeutend. Pupillenspiel vorhanden.

8,VII. Pat. befindet sich gut. Keine Schmerzen.

9,0. Bekommt 1 Spritze Cocain. Pat. will uns heute verlassen, will aber vorläufig sich jeden Tag wieder vorstellen. Er bittet, wenn die Neuralgie wieder auftreten sollte, wiederkommen zu dürfen.

Er ist nicht wieder erschienen.

Wie aus diesem Journal ersichtlich, erfolgt schon nach wenigen Injektionen eine wesentliche Umstimmung der Erregbarkeit des Nerven; er ist nicht mehr so leicht zu reizen, wie früher, wo schon das Trinken die heftigsten Schmerzen auslöste.

Im Verlauf der Weiterbehandlung ändert sich aber auch die gesammte Natur der Schmerzen. Während dieselben früher bestimmt lokalisiert waren und sehr heftig, kurz pulsierend, schlagend, in Paroxysmen auftraten, breiten sie sich mehr aus, sind länger, gleichmässiger, auch spontan auftretend, aber sehr wohl zu ertragen. An der Stelle, an der früher die Schmerzpunkte sich zu befinden schienen, tritt der Schmerz nur noch selten auf: er befindet sich jetzt mehr an Stellen, welche früher nicht schmerzhaft waren.

Vielleicht sind diese Schmerzen, welche besonders in der unteren Wangen- und Lippengegend lokalisiert sind, auch Teilerscheinungen der im Nacken und am Hals auftretenden continuierlichen, rheumatischen Schmerzen, zumal da ja die alten Paroxysmen, wenn gleich in bedeutend milderer Form noch beim Kauen bisweilen auftreten.

Dass aber wirklich eine bedeutende Besserung, wenn nicht gerade vollkommene Heilung, der Neuralgie eingetreten ist, geht aus der zufriedenen, glücklichen Gemütsstimmung des Patienten hervor, besonders wenn man diese mit den früheren Selbstmordgedanken vergleicht; dass die Linderung der Neuralgie eine dauernde ist oder wenigstens zu werden verspricht, erhellt daraus, dass er bis jetzt trotz seiner Bitte, bei eventuellem Wiederauftreten der Neuralgie wiederkommen zu dürfen, sich nicht wieder hat sehen lassen.

Ein bemerkenswerther Punkt in diesem Symptomencomplex ist die andauernde Dilatation der Pupille. Wahrscheinlich ist dieselbe, da sie nach Aussetzen des Cocains wieder verschwand, als Cocainwirkung zu deuten.

Als günstiges für Anwendung rationeller, täglicher Cocainbehandlung der Neuralgien sprechendes Moment, insofern dasselbe die Gefahrlosigkeit derartiger Therapie bestätigt, möchte ich noch einen Versuch v. Anreps mit chronischen Cocain-Vergiftungen an Kaninchen, anführen.

Diese (6 Versuchstiere) bekamen täglich allmählich ansteigend Gaben von 0,01 bis 0,03 Cocain 30 Tage lang, also im Mittel das Tier 0,6 Cocain insgesammt, ohne dass irgend welche Symptome chronischer Vergiftung sich eingestellt hätten.

„Das Gewicht des Körpers, Herzthätigkeit, Atemfrequenz, Harnausscheidung und Harnbestandteile, Temperatur und Appetit schwanken in normalen Grenzen.“ Nur machte sich immer bald nach der Einspritzung ein geringer Aufregungszustand und Zittern am ganzen Körper, sowie Pupillenerweiterung bemerkbar. Auf diese temporären Symptome werde ich noch zurückkommen.

Haben wir schon bei so gewaltigen Reizzuständen, wie den Neuralgien einen so schönen Effekt von der Cocainbehandlung, so werden wir gewiss nicht fehlgehen, wenn wir auch bei weniger heftigen Schmerzen im Binde- und vielleicht auch in anderem Gewebe das Eintreten von Analgesie durch Cocain-Applikation voraussetzen und von der Möglichkeit, eine Anästhesie herbeizuführen, überzeugt sind. Nur wird die Art der Anwendung Schwierigkeiten finden.

Bei subkutaner Injektion kann doch immer nur ein ganz beschränktes Gebiet mit der Flüssigkeit in Berührung gebracht werden, oder man müsste schon mehrere Injektionen machen, d. h. grössere Quantitäten Cocain verwenden, und dagegen spricht der Preis sowohl wie auch die Intoxikationsgefahr, über die unten noch wird gesprochen werden. Aus dem Bindegewebe aber wird die Lösung auf dem Lymphwege fortgeführt, so dass sie also auf die umliegenden Teile nicht weiter wirken kann.

Es würde also darauf ankommen, die Lösung durch einen Strom, statt in's Innere des Körpers, in die Oberfläche, Extremität, hineinzuschaffen, und ferner dafür zu sorgen, dass sie nicht gar zu sehr durch die Stromflüssigkeit verdünnt wird. Ich habe mehrere Versuche gemacht, bei Tieren das Cocain mit dem arteriellen Blutstrome durch die Capillaren zu führen, so dass es auf diesem Wege sämmtliche Gewebe im Versorgungsgebiet der betr. Arterie durchströmend mit den Nerven in innigen Contact kommt, indem es zugleich wieder möglichst lange in den Capillaren zurückgehalten wird durch temporäre Compression der abführenden Venen.

Ich injicierte in die blosgelegte Crural-Arterie von Kaninchen verschiedene Mengen verschieden koncentrierter Lösungen von Cocain. Beim ersten Versuch injicierte ich 0,3 einer 5procentigen Lösung um 2 Uhr 55 Minuten. Sogleich nach der Injektion klemmte ich Vene und Arterie ab, da letztere aus der Stichstelle spritzte. Nach 5 Minuten noch keine auffallende Wirkung. Um 3 Uhr 5 Minuten wird die Kompression der Gefässe aufgehoben. Auf Stiche in die rechte Extremität zieht das Tier dieselbe an sich und erzittert am ganzen Körper, während es links gestochen zwar noch Bewegungen macht aber entschieden nicht so ausgiebig wie rechts. Während um 3 Uhr 10 Minuten das rechte Bein bei jeder Berührung erzittert, verhält das linke sich indifferent. Dieser Zustand dauert bis 3,20 an, erscheint dann weniger ausgeprägt, bis er gegen 4 Uhr allmählich der Norm weicht.

Beim zweiten Tier injicierte ich um 11,50 1,0 10% Lösung in die linke Cruralis. Arterie und Vene werden dann digital komprimiert. Um 12,0 ist links schon eine bedeutende Anästhesie ausgeprägt, so dass keine Reflexerregung mehr stattfindet. Die Kompression dauerte heute bis 11,55. Auf sehr tiefe Stiche reagiert das Tier nicht durch die geringste Schmerzäusserung. 12,25 setzte ich das Kaninchen auf den Boden. Jetzt schleppt es beim Laufen das linke Hinterbein nach, hat also keinen Muskel- und Ortssinn in demselben; denn die willkürliche Beweglichkeit desselben ist

erhalten. 12,35: die Anästhesie ist noch erhalten. Die Reflexerregbarkeit ist am ganzen Körper herabgesetzt, das Tier macht einen müden, matten Eindruck. Beide Pupillen erscheinen etwas dilatiert. 12,46 bis 1 Uhr nimmt die Anästhesie in der linken Extremität allmählich ab. Die Mattigkeit dauert noch an, ist aber um 4 Uhr nicht mehr auffallend.

Einem dritten Kaninchen spritzte ich 0,5 25% Lösung in die l. Cruralis, um 3 Uhr 38 Minuten. Bis 3,45 Digital-Compression der Gefässe. 3,45 zuckt das Tier bei jeder Berührung r., aber nie l. Bei Stichen l. keine Reflexe. Die Anästhesie dauert in gleichem Grade bis 3,55 an; um 4,0 ist sie nur noch auf der Innenseite des Tieres complett, während sie auf der Aussenseite besonders grade unterhalb der Injectionsstelle vermindert erscheint. Die Pupillen sind sehr bedeutend dilatiert, eine Wirkung, welche bis zum folgenden Tage noch anhält. Das Tier, welches frei auf den Boden gesetzt ist, erscheint etwas träge; es versucht bei Stichen die linke hintere Extremität nicht zu schützen, während es die rechte immer sofort an sich zieht. Seit $4^1/_2$ Uhr scheint die Anästhesie sich allmählich zurückzubilden; es treten auch hier Reflexbewegungen auf. Auch der Orts- und Muskelsinn scheint zurückzukehren, da das Tier das Bein beim Laufen gebraucht. Am folgenden Tage befindet es sich wohl und ganz normal.

Ich habe noch mehrere Versuche mit geringeren Dosen, welche zwischen der ersten und der letzten schwanken, gemacht, aber immer das gleiche Ergebnis bekommen.

Ob sich derartige Versuche auch beim Menschen werden durchführen lassen, erscheint mir trotz dieser günstigen Resultate bei Tieren sehr zweifelhaft, da man ja z. B. bei Bluttransfusionen von Arterie in Arterie, resp. Vene in Arterie schlimme Erfahrungen mit Embolien, Gelenkvereiterungen, Abscedierungen u. s. w. gemacht hat.

Aber ich kann den Grund nicht einsehen, weshalb man nicht eine im Uebrigen indifferente Lösung in den grossen Kreislauf oder Teile desselben bringen dürfte, während man doch bei der Kochsalzlösung-Infusion eine solche direct auf

dem venösen Blutstrome in den kleinen Kreislauf, die Lungencapillaren geführt hat, deren eventuelle Embolie doch bedeutendere Gefahren bedingt, als die der kleinsten Arterien und Capillaren des Körperkreislaufes

Auch sehe ich nicht, wodurch eine homogene wässerige, natürlich aseptische Flüssigkeit Embolien hervorrufen könnte; jedenfalls trifft man doch bei der subcutanen Injection auch wohl einmal eine kleine Vene mit der Canülenspitze, und dann ergiesst sich ein Teil der injicierten Flüssigkeit auf directem Wege durch das venöse System in die Lungengefässe, aber von Injections - Embolien in den Lungen ist doch noch nichts bekannt geworden; diese injicierten Flüssigkeiten sind zum Teil doch bedeutend differenter, als eine Cocainlösung von etwa 10%, welche, wie die Erfahrung lehrt, auf die feinsten und zartesten Organe ohne nachteilige Wirkung angewandt werden durfte. Jedenfalls habe ich an den Versuchstieren, auch nach 8 Tagen, keine nachteilige Wirkungen des Cocain verspürt, weder in Bezug anf das Allgemeinbefinden derselben, noch auf die betr. Extremität, obgleich ich diese täglich auf Schmerzhaftigkeit, Gelenkankylosen, Abscesse, Knochenverdickungen etc. untersucht habe. Auch bei einer an dem einen Tier 4 Tage nach der Injection vorgenommenen Section der betr. Extremität habe ich nichts Abnormes wahrgenommen. Ich habe alle Gelenke der Zehen und des Fusses geöffnet aber alle intact gefunden. Die Wunden in der Cruralgegend heilten alle per primam, obgleich beim Vernähen derselben von Antiseptik nicht die Rede sein konnte.

Die Tiere verhielten sich nicht anders als andere Kaninchen auch, und dabei waren den zwei zuletzt erwähnten doch 0,10 und 0,125 Cocain injiciert worden, Dosen, von welchen v. Anrep angiebt, dass sie, per Kilogr. gegeben, letal wirken.

Ich habe die Kaninchen nicht gewogen; nehmen wir an, dass sie im Durchschnitt 1500 wiegen, so mussten sich doch schwerere Erscheinungen als vielleicht etwas Aufregung im Anfang mit darauf folgender Mattigkeit einstellen, wenn das Cocain in der ganzen Quantität auf die Centralorgane des

Tieres wirkte. Ich leite aus dem Umstande, dass bei meiner Anwendung des Cocain keine schweren Intoxicationserscheinungen auftraten, den Schluss ab, dass ein beträchtlicher Teil desselben, wie auch von vornherein wahrscheinlich, im Körper, und zwar besonders der betreffenden Extremität und den Lungen, verbraucht resp. wieder ausgeschieden wurde, bevor des Cocainhaltige Blut in die Centralorgane des Nervensystems gelangte und hier zuerst erregend, darauf lähmend einwirken konnte. Der in der Extremität zurückbleibende Teil des Cocains — es wurde ja 10 Minuten durch Compression von Vene und Arterie ganz zurückgehalten — wird teils zur Lähmung der betreffenden Nerven verbraucht, teils aus den Capillaren in die Gewebe diffundiert und erst später auf dem Lymphwege wieder in die Blutbahn zurückgeführt; dieser kommt also im Centralorgan erst später, und dann in seiner lähmenden Wirkung geschwächt, zur Geltung.

III.

Ueber Dosierung des Cocains.

Sprechen wir nun noch über die Dosierung des Cocains — natürlich kommt hier besonders die subcutane Injection in Betracht, da per os ja immer ein Teil des Mittels verloren geht — so erlaube ich mir nicht, nach meinen Versuchen etwa eine bestimmte Maximaldosis anzugeben, da ich selbst zu wenig Intoxicationserscheinungen beobachtet habe, da ferner die Cocainwirkung individuell bedeutend schwankt.

Ueber Intoxicationssymptome berichtet J. Rouquette nach dem Gebrauch von alkoholischer Lösung 1 : 12. Fortgesetzte, reichliche Pinselung der Rachen- und Kehlkopfschleimhaut bei phthisischer Laryngitis und Dysphagie. Seit dem dritten Tage war Pat. „plongé dans un abattement tel qu'il ne pouvait faire deux pas dans sa chambre; l'intelligence, très lucide, était atteinte d'une désespérance accablante. Le pouls (100) était filiforme, le

sommeil lourd, agité et faligant.“ Nach 8 Tagen bekam Pat. 2 Tage lang keine Bepinselung, konnte aber trotzdem noch gut schlucken. Die übrigen Symptome gingen allmählich vorüber.

Aehnlich schreibt Gouguenheim, dass er das Cocain, welches doch ein Gift sei, nicht für ganz ungefährlich halte. Er befürchtet, es möchte grade so eine Gewöhnung an dasselbe entstehen können, wie an das Morphin.

Ich kann keine Nachteile in einer ev. Gewöhnung an das Cocain erkennen, ferner es aber nicht für möglich halten, dass nach längerem Gebrauche ein krankhaftes Verlangen — denn das meint G. doch mit der Gewöhnung — des Patienten nach Cocain eintreten sollte, da es ja doch nur lokal angewandt wird, kein eigentliches Narkotikum im Sinne des Morphium, des Chloroform ist, da die Wirkung desselben auf das Centralnervensystem doch keine angenehme, wünschenswerte, sondern eine möglichst zu vermeidende Nebenwirkung ist.

Bei der von mir beobachteten Neuralgie trat bei der chronischen Behandlung eine chronische Intoxication ein, wenn anders man den Kopfsschmerz, an dem Patient litt, von der Cocainwirkung ableiten will, was zu thun ich keinen Anstand nehme.

Ich hatte jeden Tag 0,05 oder 0,1, einmal 0,165 Cocain gegeben; diese Dosis mag vielleicht etwas verringert oder nur jeden 2. Tag gegeben werden — bei dem Oesophagus-Carcinom traten bei denselben Dosen per os keine unliebsamen Symptome auf — und man würde bei nahezu gleichem Erfolge keine Intoxication zu befürchten haben.

Aus den Dosen bei Tierversuchen darf man auf den Menschen nicht schliessen; schwanken sie doch schon bei Tieren bedeutend (v. Anrep), sodass z. B. beim Kaninchen erst bei 0,015 pr. Kilo Intoxication auftritt, während bei Hunden und Katzen schon 0,005 genügen. (Schroff und v. Anrep).

Die einmalige Dosis beim Menschen in innerlicher Anwendung wird sich immerhin in Decigrammen bewegen müssen, wohl 0,5 nicht übersteigen dürfen. Frohnmüller hat

Gaben bis zu 0,35 per os ohne merkliche Wirkung auf das Allgemeinbefinden appliziert, nur in einigen Fällen trat Schlaf, Schwindel, Kopfschmerz, Singultus ein.

Auch muss man stets daran denken, dass die cumulierende Wirkung das Cocain Tage lang anhält. Hier muss ich ein Factum erwähnen, das vielleicht als Beleg für diese Wirkung gelten kann.

Am 12,VII. Vormittags injicierte ich einem kräftigen Kaninchen behufs meiner Arterienversuche 0,125 in die linke Cruralis. Das Tier trug neben der gewöhnlichen Anästhesie des Beines etwas Aufregung und darauf folgende Mattigkeit zur Schau. Nach $^3/_4$ Stunden war an dem Tiere ausser geringer Anästhesie der Extremität nichts Besonderes zu bemerken. Am 14.,VII., etwa 48 Stunden nach der Injection injicierte ich demselben Tier in die andere Cruralis 0,1 in 25% Lösung, comprimierte darauf nur die Arterie an der verletzten Stelle. Noch während des Comprimierens, bemerkte ich plötzlich, 7 Minuten nach der Injection, dass das Tier tot war, da kein Blut mehr durch die Arterie strömte und dieselbe zusammengefallen war.

Bei näherer Untersuchung sah ich noch einige postmortale Muskelbewegungen, aber keine Lebenszeichen mehr. Vor dem letalen Ausgang waren keine irgendwie auffälligen Symptome aufgetreten.

Auch die Concentration der Lösung ist natürlich den Verhältnissen gemäss zu bemessen, wie schon vorhin bei der Anwendung auf die Schleimhäute angedeutet wurde. Bei subcutaner Injection, und besonders bei ev. Injection in Gefässe, wird man sich concentrierterer Lösungen bedienen müssen, da schon durch die Aufnahme in das Blut eine Verdünnung bedingt wird, concentrierterer, als sie sonst bei directer Einwirkung auf die Nerven nötig wären.

Bei Anwendung des Cocains auf die Schleimhäute möchte ich die Concentration der Lösung von dem Charakter des Epithels abhängig machen. Die Augenärzte erzielen nach meiner Ansicht auf der Conjunctiva tarsi nicht den gleichen Erfolg wie auf der Bindehaut des Bulbus und dem Cylinder-

epithel der Cornea, weil jene ein Pflaster-, diese ein Cylinderepithel trägt. Dass auch bei den übrigen Schleimhäuten der Erfolg von der Art des Epithels abhängig ist, haben wir oben gesehen.

Sehr nötig ist es übrigens, dass man, sei es wo es wolle, aseptische Lösungen gebraucht. Es wurde meines Wissens zuerst von H. Fenwick (Lancet I,5) darauf aufmerksam gemacht, dass ein besonderes Pilzwachstum in den schwächeren Lösungen auftrete, wodurch in behandelten Schleimhäuten Entzündungen entstehen können. Er hat 3 Patienten, deren Urethra er mit Cocain behandelt hatte, mit Urethritis zurückkommen sehen. Seit er eine neue, aseptische Lösung benutzt, hat er keine Complication eintreten sehen. In 20% Lösungen käme kein „growth of fungus" vor.

Nach G. Abbott vernichten die Pilze, welche nach einigen Wochen auch in den stärkeren Lösungen auftreten, die anästhesierende Wirkung des Cocain. Er empfiehlt nach Versuchen, die er mit Atropin-Lösungen gemacht hat, einen Zusatz von Campher, welchen er den Atropinlösungen 0,4% zusetzte (2 grains of camphor to 1 ounce of liq. atrop. sulf.).

J. Churchard empfiehlt auch Salicylsäure zur Desinfection, wird aber von Ch. Symes dahin berichtigt, dass acid. salicyl. als Säure die Wirksamkeit der Cocainlösungen, welche neutral oder schwach alkalisch reagieren müssten, herabsetzt. Da auch die meisten anderen antiseptischen Stoffe als Säuren oder als aromatische Stoffe nicht anwendbar sind, so wird sich der Campher als Desinficienz für Cocainlösungen am besten empfehlen.

Zum Schluss glaube ich nicht eine kurze Uebersicht über die Ergebnisse des Obigen geben zu sollen, da eine solche mit einer Aufzählung aller erwähnten Körperstellen, ihrer Affectionen und der verschiedenen Wirkungen des Cocain auf dieselben gleichbedeutend sein würde.

Dass das Cocain auch für die innere Medicin schätzenswerte Eigenschaften besitzt, dass seine Anwendung in derselben bedeutende Vorteile und günstige Resultate verspricht, geht aus dem Gesagten, hoffe ich, klar hervor. Wie weit

sich die Hoffnungen, welchen ich Ausdruck gegeben, verwirklichen, ob nicht das Eine oder Andere auf nicht vorhergesehene Hindernisse stossen wird, ob nicht vielleicht einzelne Pläne gleich von vornherein müssen fallen gelassen werden, wird die Zeit entscheiden; ich wage bei meiner geringen Erfahrung jedenfalls nicht, mich irgend welchen Illusionen hinzugeben. In je grösserem Massstabe das Cocain überall angewandt werden kann, um so rascher werden wir über das Wirkungsgebiet desselben ins Klare kommen.

E. Labbée sagt in seiner Arbeit in der Gaz. hebd. am Schluss derselben: Dans le XI siècle la coca était considérée au Perou comme douée de vertus merveilleuses qui la rendaient plus précieuse que l'or et l'argent, et l'on offrait alors à la divinité. N'est-il pas remarquable qu'après neuf siècles écoulés la sience moderne vienne aujourd'hui justifier cette appréciation de pauvres Indiens à demi sauvages en nous montrant que cette humble plante renferme un principe qui entre autres propriétés remarquables est capable de supprimer la douleur, la cocaine?

Bereits ist das Beispiel der Peruaner befolgt und trotz des enormen Preises des Arzneimittels das Cocain unserem Arzneischatz dauernd einverleibt. In einigen Zweigen der Therapie bereits unentbehrlich, wird es, wie ich hoffe und vielleicht durch meine Arbeit in etwas dazu beitrage, auch in der inneren Medizin mehr und mehr mit Nutzen angewandt werden.

An dieser Stelle erlaube ich mir, meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Leube meinen verbindlichsten Dank zu sagen für die Freundlichkeit, mit welcher er mir die Anweisung und Anleitung zu dieser Arbeit zu Teil werden liess und die Hülfsmittel seiner Klinik zur Verfügung stellte.

Auch verfehle ich nicht, Herrn Prof. Dr. Rosenthal für die gütige Erlaubnis, an der Magenfistel Versuche machen, sowie in seinem Laboratorium arbeiten zu dürfen, ergebenst zu danken.

Litteratur.

Tschudi: „Reiseskizzen aus Peru in den Jahren 1838 — 1842.“ St. Gallen 1846. T. VI.

Weddell: Notice sur la Coca, sa culture, sa préparation, son emploi, et ses propriétés“. Mémoires de la société impériale et centrale d'agriculture 1853. 1ère partie.

Niemann: „Ueber eine neue organische Base in den Cocablättern.“ Vierteljahrsschrift für practische Medizin 1859. Bd. IX.

Rossier: „Sur l'action physiologique des feuilles de Coca. Paris 1861.

Schroff: „Vorläufige Mitteilungen über Cocain.“ Wochenblatt der Zeitschrift der k. k. Gesellschaft der Aerzte in Wien 1862. Nr. 30–34.

Die Arbeiten von:

Frohnmüller (1864) Lossen, Ploss, Coupard, Espinosa, Fauval, Gazeau habe ich nicht erhalten, bin infolgedessen auf Referate resp. die Mitteilungen in andern Arbeiten angewiesen gewesen. Ebenso in Bezug auf verschiedene der weiter unten angeführten Mitteilungen.

Moréno und Maiz: „Recherches chimiques et physiologiques sur l'Érythroxylon Coca du Perou et la Cocaine.“ Paris 1868.

Nikolsky: „Beiträge zur Cocainwirkung auf den Tierorganismus.“ St. Petersburg.

Danini: „Ueber physiologische Wirkung und therapeutische Anwendnng des Cocain.“ Charkow 1873.

Tarchanoff: Cocain u. Diabetes. 1872.

B. v. Anrep: „Ueber die physiologische Wirkung des Cocain.“ Pfluegers Arch. für Physiologie 1880. Bd. XXI. S. 38–77.

Coupard: Mitteilung über die Anwendung eines spirituösen Extractes der Cocablätter bei Larynx- und Pharynxkranken. Tribune médic. 1881. 27. Oct.

Aschenbrandt: „Die physiologische Wirkung und Bedeutung des Cocainum mur. auf den menschlichen Organismus.“ Deutsche med. Wochenschrift 1883. Nr. 50.

Freud: „Ueber Coca.“ Centralblatt für d. gesammte Therapie. 1884. VII. pg. 289.

Koller: „Vorläufige Mitteilung auf der Ophthalmologen-Versammlung 1884 in Heidelberg. Wiener med. Blätter 1884. Nr. 39.

Koller: „Ueber die Verwendung des Coc. zur Anästhesierung am Auge.“ Wien. med. Wochenschr. 1884. Nr. 43, 44.

Jelinek: Ueber lokale Anästhesierung des Larynx und Pharynx durch Cocain.“ Vorläufige Mitteilung. Wien. med. Blätter 1884. Nr. 39.

Jelinek: „Das Cocain als Anästhetikum und Analgetikum für den Pharynx und Larynx.“ Wien. med. Wochenschrift 1884, 45, 46.

An diese Mitteilungen schliessen sich die verschiedensten Veröffentlichungen in den medizinischen Zeitschriften diesseits und jenseits des Ozeans.

Diese unter der Litteratur aufzunehmen, es sind deren hunderte, dürfte als unnötig erscheinen. Ausser den deutschen Zeitschriften sind es besonders die englischen, französischen und amerikanischen, welche reich sind an Mitteilungen über das Cocain.

Für meine Pflicht halte ich es noch, die einzige bisher erschienene Monographie zu erwähnen: „Étude sur la Cocaine“ par E. Bribosia, Oculiste. Bruxelles 1884.